

Managementul perioperator al bolnavului cu hemofilie

Leonard Azamfirei*, Ruxandra Copotoiu*, Sanda Maria Copotoiu*,
Dan Corneci**, Cristina Berceanu***, Janos Szederjesi*,
Judit Kovacs*, Ioana Ghișescu*

Introducere

Hemofiliile de tip A și B reprezintă tulburări congenitale ale procesului de coagulare determinate de absența sau de nivelul scăzut al unor factori de coagulare (VIII sau IX).

Factorul VIII este o glicoproteină plasmatică ce formează un complex procoagulant alcătuit din 2 părți distincte: factorul VIII:vWF și factorul VIII:C.

Factorul IX este o proteină vitamina K-dependentă, activată în procesul de coagulare de către factorul tisular și de către factorul VII. Pacienții cu hemofilie B nu sunt capabili să genereze trombina.

În ambele tipuri de hemofilie este afectată sinteza și respectiv cantitatea circulantă a factorilor de coagulare specifici.

Tabel nr. 1. Factorii principali ai coagulării (1)

Nr. Factor	Denumirea factorului	Greutatea moleculară	Concentrația plasmatică (nM)	Nivelul minim pentru hemostaza chirurgicală (%)
I	Fibrinogen	340	8820	50-100%
II	Protrombină	72	1390	20-40%
III	Trombină	32	N/A	

* Disciplina A.T.I, U.M.F. Tg. Mureș

** Catedra A.T.I, U.M.F. Carol Davila București

*** Clinica A.T.I, Spitalul Universitar de Urgenta, București

IV	Factorul tisular	45	N/A	
V	Calciu	0,040	1200	
VI	Proaccelerina	330	20	5-20%
VII	Proconvertina	50	10	10-20%
VIII	Factorul antihemofiliic	330	0,3	30%
IX	Factorul Christmas	57	90	20-25%
X	Factorul Stuart	56	180	10-20%
XI	Precursorul de tromboplastină plasmatică	125	40	20-30%
XII	Factorul Hageman	76	450	0
XIII	Factorul stabilizator de fibrină	320	30	1-3%
	Factorul von Willebrand	~ 1200	Variabil	

La factorii menționați în tabel se mai adaugă factorul XIV (factorul Fitzgerald – kininogen HMWK) și factorul XV (factorul Fletcher – prekalikreină) care însă, după modelul actual al coagulării (modelul celular propus de Hoffman și Monroe, 2001), nu mai au nici un rol. În fapt, acest nou model înlocuiește modelul clasic care diferenția 2 căi: una intrinsecă și o alta, extrinsecă, în cascada coagulării.

În evaluarea recomandărilor se vor utiliza recomandările Centre for Evidence Based Medicine, University of Oxford (2). În acest sens se vor considera:

- 5 nivele de dovezi
 - Nivel 1 – cu subnivelele: a - recenzie sistematică a unor studii randomizate; b - studii clinice individuale randomizate sau c - studii de tip *all or none*
 - Nivel 2 – cu subnivelele: a - recenzie sistematică a unor studii de cohortă; b - studii de cohortă individuale sau c - studii de tip outcome sau studii ecologice
 - Nivelul 3 – cu subnivelele: a - recenzie sistematică a unor studii de caz sau b - studiu de caz individual
 - Nivelul 4 – serii de cazuri
 - Nivel 5 – opinii de expert sau evidențe fiziologice
- 4 grade de recomandare:
 - A – studii de nivel 1 – recomandare expresă de tratament
 - B – studii de nivel 2 sau 3 – permit aplicarea tratamentului respectiv
 - C – studii de nivel 4 – recomandă abținerea de la tratamentul respectiv
 - D – studii de nivel 5 – interzic explicit tratamentul respectiv.

Evaluarea preoperatorie a statusului coagulant

Evaluarea clinică

Evaluarea clinică se poate realiza printr-o anamneză atent condusă sau prin printr-un chestionar de screening simplu (de exemplu, chestionarul Rapaport, 3), care conține următoarele întrebări:

- Ați sângerat vreodată pentru o perioadă mai lungă de timp, s-a umflat limba sau gura după o tăietură sau înțepătură accidentală a limbii, obrazului sau buzei?
- Ați avut vreodată vreo vânătăie (echimoză) cu un diametru mai mare de 2,5 cm (*silver dollar*), fără să vă puteți aminti circumstanțele în care aceasta a apărut (fără să vă loviți)?
- Ați avut extracții dentare și, dacă da, ați sângerat mai mult după extracție? Sângerarea a reapărut a doua zi?
- Ați avut vreo intervenție chirurgicală (chiar și biopsie cutanată)? Ați sângerat mai mult postoperator, eventual a apărut ulterior, în jurul inciziei o zonă de echimoză?
- Ați avut vreo problemă medicală în ultimii 5 ani, care să solicite asistența unui medic?
- Ce medicamente consumați (cu specificare directă asupra aspirinei și a altor antiagregante pentru cefalee, răceli, dismenoree, antiagregante plachetare, NSAID, antibiotice: beta-lactamine) în ultimele 7-9 zile;
- Ați primit vreodată vreo transfuzie de sânge sau derivați?

În mod ideal, acest chestionar ar trebui completat de către pacient, înaintea primei vizite preanestezice.

Atenție, în evaluarea anamnezei bolnavului, la medicamentele care interferează cu funcția normală a trombocitelor, medicamente care vor fi evitate (Tabel 2).

Tabel 2. Droguri și substanțe care interferează cu funcția trombocitelor (4)

Clasă	Tip
Beta agoniști, Stabilizatori de membrană	Novocaina
	Beta-blocanți
	Antihistaminice
	Diuretice
	Antidepresive triciclice
Antibiotice în doze mari	Cefalosporine
	Peniciline
	Beta-lactamine
Medicamente care cresc AMPc	Dipiridamol
	Aminofilină
	Prostanoizi
Substanțe care afectează sinteza prostanoizilor	Aspirina
	NSAID
	Corticosteroizi
Altele	Dextranii
	Heparina
	Etanol
	Papaverina
	Clofibrat
	Fenotiazina

În funcție de această evaluare, Rapoport propune 4 nivele de evaluare preoperatorie (Tabel 3).

Tabel 3. Evaluarea preoperatorie a bolnavului cu hemofilie (3)

Nivel	Evaluare	Acțiune
I	chirurgie minoră, antecedente negative	nu necesită teste de laborator
II	intervenție chirurgicală medie/complexă, antecedente negative	determinare APTT și număr de trombocite
III	istoric care ridică suspiciunea unor deficiențe de hemostază intervenție chirurgicală care poate interfera cu hemostaza (chirurgie cardiacă, TURP) intervenții chirurgicale în care o hemoragie postoperatorie chiar minimă, poate avea consecințe grave (neurochirurgie)	determinare număr de trombocite, timp de sângerare, timp de protrombină, APTT, dimensiunea și stabilitatea cheagului de fibrină
IV	suspiciune sau antecedente certe a unor tulburări de coagulare	determinare teste specifice

Evaluarea paraclinică

Evaluarea paraclinică are ca obiectiv recoltarea unor probe de sânge și executarea unor teste de coagulare. Cele mai frecvent utilizate teste sunt (4, 5):

- **Timpul de tromboplastină activată parțial (APTT)** – este o oglindă a evenimentelor care apar la nivelul mecanismului intrinsec al coagulării. Valorile normale sunt de 25-35 s. El crește în stările de hipocoagulabilitate, fiind prelungit în prezența oricărui deficit de factori ai procoagulării, cu excepția factorilor VII și XIII, dar și în prezența anticorpilor la factor VIII. De aceea, un APTT prelungit trebuie repetat cu un amestec 1:1 plasmă de studiat: plasmă de control, putându-se astfel diferenția deficiența de factori de inhibitorii de IgG. Un APTT crescut nu se corelează în mod obligatoriu cu o sângerare clinică. Corecția agresivă a acestui parametru la bolnavii chirurgicali nu este întotdeauna indicată, decât dacă pacientul sângerează activ.
- **Timpul de protrombină (PT, timpul Quick)** – reflectă coagularea extrinsecă și este măsurat prin adăugarea de factor tisular la proba de sânge. Valoarea normală este de 12-14 s. În timp ce atât PT cât și PTT sunt afectate de nivelul factorilor V, X, protrombină și fibrinogen, PT este sensibil

specific la deficitul de factor VII. Prin urmare, el nu reflectă prezența sau absența activității factorului VIII. Pentru standardizare se utilizează International Normalized Ratio – INR), cu valori normale cuprinse între 2-4.

- **Timpul de sângerare (TS)** – reflectă interacțiunea dintre trombocite cu endoteliul vascular în vederea formării cheagului primar. Are valoarea normală de sub 5 min. Timpul de sângerare standard Ivy se realizează prin efectuarea unei incizii standard de 5 mm lungime și 2 mm adâncime pe antebraț, cu manșeta de tensiune umflată. TS este timpul până la inițierea formării cheagului. El este influențat de tehnică și slab reproductibil. Rezultatele nu sunt perfect corelabile cu sângerarea și nu este recomandat pentru evaluarea statusului coagulant preoperator.
- **Timpul de coagulare activat (ACT)** este o modificare a timpului de sângerare în care în proba de sânge este sistemul de coagulare intrinsec. El reprezintă timpul până la formarea cheagului. Valoarea normală este de 90-130 s.

Celelalte teste uzuale pentru evaluare coagulării (număr de trombocite, timp de trombină, fibrinogen, produșii de degradare ai fibrinei (FDP)/D-dimeri, tromboelastograma mai ales pentru factorul XIII etc.) precum și PFC (platelet flow citometry) pentru CD62 și CD63, complexul trombină-anti-trombină (T-AT) și inhibitorul activatorului de plasminogen-1 (PAI-1) au semnificație generală, neoferind date specifice patologiei de tip hemofilic, decât prin excludere. Cu toate acestea, ele au valoare nespecifică în perioada intra și postoperatorie (6).

Diferitele teste evaluează segmente diferite ale coagulării (Tabel 4).

Tabel 4. Componentele coagulării măsurate de testele de coagulare (7)

Test	Componenta coagulării
Timp de sângerare	Nr. trombocite, integritatea vasculară
Timp protrombină	I, II, V, VII, X
Timp parțial de tromboplastină	I, II, V, VII, IX, X, XI, XII
Timp de trombină	I, II

Hemofilia A

Hemofilia A este un sindrom hemoragipar dat de o anomalitate a factorului VIII. Hemofilia clasică de tip A apare la 90% dintre pacienții cu defecte congenitale de coagulare și are o incidență de 1:10.000. Are o transmitere recesivă, dependentă de sex, afectând aproape exclusiv bărbații din cauza localizării genei pentru factorul VIII pe cromozomul X.

Factorul VIII se găsește pe suprafața factorului von Willebrand care joacă astfel un rol de *carrier*, având activitate coagulantă prin combinarea cu acesta. Nivelul acestui factor se exprimă în UI/ml sau în % din valoarea normală: 50-200 UI/ml sau 50-200%

Diagnostic

- prezența sindroamelor hemoragipare în antecedente
- timpul de sângerare – normal
- timpul parțial de tromboplastină (PTT) – prelungit
- timpul de protrombină (PT) – normal
- timpul de coagulare – prelungit (peste 5-10 min)
- numărul de trombocite – normal
- determinarea specifică a activității coagulante a factorului VIII – scăzut
- analiza prin reacție de polimerizare în lanț a ADN-ului din gena factorului VIII amplificat din limfocite
- studiul vilozităților coriale
- determinarea antigenului FvW pentru diferențierea, îndeosebi a formelor mai ușoare, de boala von Willebrand.

Diagnosticul trebuie suspiciat la pacienții

- cu manifestări hemoragipare în antecedente
- cu APTT crescut, PT normal și timp de sângerare normal.

Diagnosticul de certitudine se pune determinând concentrația plasmatică a factorului VIII. Testul de screening pentru hemofilia A este timpul parțial de tromboplastină.

Episoadele de sângerare sunt dependente de nivelul activității factorului VIII (activitatea normală este considerată a fi 100%):

- mai puțin de 1%: hemoragii spontane
- activitate între 1-5%: hemoragii după traume minore
- activitate de peste 5%: hemoragii relativ rare (5)

Pregătirea preoperatorie

Un nivel de minim 20-40% a concentrației plasmatice de factor VIII este recomandat a se obține înaintea unei intervenții chirurgicale. Cu toate acestea, pentru anumite intervenții chirurgicale, cum ar fi cele ortopedice, nivelul preoperator cu 1-2 ore înaintea intervenției trebuie să fie 100%, în primele 4 zile postoperator trebuie menținut la 80%, în următoarele 4 zile, la 40%, iar în următoarele 3 săptămâni, la 10%. Acest nivel se obține prin administrarea de factor VIII (8).

Necesarul de factor VIII pentru hemostază este următorul (Tabel 5):

Tabel 5. Nivelul de factor VIII necesar hemostazei (9)

Manifestări clinice	Concentrația F VIII (% din normal)
Hemoragii spontane	1%-3%
Traumă medie	4%-8%
Hemartroză, hemoragii musculo-scheletice profunde	10%-15%
Chirurgie majoră	Peste 30%

1. Concentratul de factor VIII

Există 3 forme de concentrat de factor VIII:

- produse recombinante
- produse din anticorpi monoclonali purificați
- produse intermediare și *high purity*

Factor VIII liofilizat, concentrat conține până la 40 unități/ml de factor VIII.

Se consideră că o doză de 1 unitate/kg crește nivelul de activitate a factorului VIII cu aproximativ 2% (10). Spre exemplu, pentru un nivel plasmatic de 40% a factorului de coagulare necesar preoperator, doza inițială va fi de 20 unități de factor/kg (11).

Formula de calcul este:

Factorul hemofilic Kaote = G (în Kg) x nivelul de factor dorit (% din normal) x 0,4 U/kg

Necesarul de factor VIII se poate calcula și având la bază convenția conform căreia o activitate procoagulantă de 100% necesită 1 unitate/ml plasmă iar volumul de plasmă al unui adult este 40 ml/kg.

Exemplu: Un pacient de 70 kg care are o concentrație a factorului VIII sub 1% va avea un necesar de 2800 unități de factor VIII pentru a-si crește concentrația de procoagulant la 100% din normal.

Tabel 6. Dozele de factor VIII în raport cu efectul scontat (12)

Indicația clinică	Concentrația necesară (UI/dl)	Doza F VIII (UI/kg)
Hemartroze recente Hemoragii musculare	15-20	8-10
Traumatisme minore Hemoragii moderate	30-50	15-25
Intervenții chirurgicale Traumatisme severe Traumatisme cranio-cerebrale	80-120	40-60

Timpul de înjumătățire a factorului VIII este de 8-12 ore și de aceea doza necesară trebuie repetată de 2-3 ori/zi. Datorită faptului că factorul VIII este relativ stabil după reconstrucție, el se poate administra și prin perfuzie continuă. Această tehnică de administrare este indicată mai ales în situația în care titrul este redus și hemoragia persistă (13).

Ideal este ca preoperator activitatea factorului VIII să fie cât mai aproape de 100% pentru a fi siguri că această activitate nu scade intra-operator sub 30%. Acest procent de 30 % se consideră ca fiind suficient pentru o hemostază intraoperatorie adecvată. Tratamentul se continuă timp de 14-21 de zile, până la cicatrizarea plăgii (14).

Opțiunea actuală, mai ales la bolnavii cu anticorpi virali (HIV, HCV) negativi este de a administra factor VIII recombinant, din cauza eliminării riscului de transmitere virală (*grad de recomandare B, nivel de evidență 2b*) (15).

Inhibitorii de factor VIII

Până la 15-20% dintre pacienți pot dezvolta rezistență ca rezultat al formării de anticorpi la factor VIII și, de aceea, nivelul de activitate trebuie măsurat înainte și după transfuzie. Acești anticorpi determină inactivarea factorului infuzat (16).

Determinarea activității anticoagulante anti-factor VIII se face prin măsurarea gradului de scurtare a TPT imediat după amestecarea plasmei pacientului cu părți egale de plasmă și după incubare timp de 1 oră la temperatura camerei. Determinarea este necesară mai ales preoperator, când este necesar tratamentul de substituție (17).

Unitatea de măsură a inhibitorilor poartă numele de unitate Bethesda (BU) care se definește ca fiind nivelul de activitate inhibitorie din 1 ml de plasmă care scade nivelul factorului VIII din 1 ml de plasmă normală de la 1 la 0,5 U.

Pacienții cu rezistență trebuie apoi tratați cu doze mai mari de factor VIII, factor IX activat sau plasmafereză precum și rFVIIa. Tratamentul de substituție se face în funcție de nivelul de titru inhibitor determinat (Tabel 6).

Tabel 6. *Tratamentul hemoragiilor în hemofilia A cu inhibitori (18)*

Titru de inhibitori BU/ml	Opțiuni terapeutice
Anti-Human < 5 Anti-porcine 1-15	Episoade ușoare: Human VIII C sau Porcine VIII: 20-100 U/kg sau FEIBA 50U/kg Episoade severe: Human sau Porcine VIII: 50-150 U/kg
Anti-human > 5 Anti-porcine 1-15	Porcine VIII: 50-100 U/kg sau FEIBA: 50-100 U/kg
Anti-human > 5 Anti-porcine > 15	FEIBA: 50-100 U/kg până la 200 U/kg/zi sau rVIIa: 90 μg/kg la 2 ore
Anti-human > 10	Human VIII C + plasmafereză sau imunoabsorbție

FEIBA (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity) este un concentrat de protrombină activată preparat din crioprecipitat, care are însă risc de CID și de tromboză, în special de infarct miocardic acut.

Pentru că mulți hemofilici primesc transfuzii multiple de-a lungul vieții, mulți sunt seropozitivi HIV sau hepatită.

2. Factorul VII activat recombinant

Factorul VII activat recombinant (rFVIIa – NovoSeven®) este un agent hemostatic care acționează similar cu factorul VII endogen după cuplarea sa cu factorul tisular. El a fost utilizat inițial pentru tratamentul hemoragiilor spontane sau chirurgicale la bolnavii cu hemofilie care au dezvoltat inhibitori ai factorilor VIII sau IX, ulterior indicațiile acestuia lărgindu-se.

La bolnavii cu deficit de factor VIII, rFVIIa inhibă fibrinoliza prin activarea TAFI (inhibitorul fibrinolizei activabil prin trombină), acest mecanism contribuind la efectul hemostatic al acestuia. Administrarea de rFVIIa crește concentrația de factor VII de 300-500 ori și astfel se compensează deficitul factorilor absenți (VIII sau IX). Se ocolește astfel procesul normal de coagulare și se induce o generare completă de trombină cu formarea unui cheag hemostatic complet stabil și solid. Procesul este independent de titrul de inhibitori (19).

În prezent, rFVIIa este terapia standard în tratamentul și profilaxia hemoragiilor la bolnavii cu anticorpi împotriva factorilor VIII și IX.

Timpul de înjumătățire al rFVIIa este de 2,5-3 ore, fapt care impune readministrarea la 2 ore pentru menținerea efectului (20).

Tabel 7: Avantajele și dezavantajele administrării rFVIIa în hemofilia de tip A

Avantaje	Dezavantaje
absența riscului transmiterii virale	prețul de cost ridicat
administrare și preparare mai facilă	

Doza recomandată la hemofilici este de 90-110 mg/kg în bolus de 2-5 min, repetat la 2 ore. Există însă o variabilitate destul de mare în ceea ce privește atât valoarea dozelor cât și intervalul dintre acestea.

- hemoragii ușoare/medii – hemostază după o medie de 2,3 doze
- hemoragii chirurgicale severe – administrare la 2 ore, timp de 24-48 de ore.

Doza medie de 90-110 mg/kg asigură un nivel plasmatic de 36-50 nmol/ml, care asigură un nivel funcțional de factor VII de 60-90 U/ml, considerat suficient pentru generarea normală de trombină (21).

Există și posibilitatea administrării în perfuzie continuă: bolus de 90 μg/kg apoi 15-30 mg/kg/oră timp de 4-10 zile. Se consideră că administrarea în perfuzie este mai eficientă, cu condiția evitării subdozării și mai economică cu 25-50%.

În funcție de tipul operației propuse și de rata de eliminare individuală, este preferabilă obținerea unei concentrații de 50-60 U/ml în primele 12-24 ore. Administrarea în perfuzie este utilă mai ales în prevenirea hemoragiilor chirurgicale, iar cea în bolus, pentru obținerea unei cantități mai mari de trombină.

La copii, clearance-ul este mai mare și timpul de înjumătățire plasmatic este mai scurt, ceea ce necesită administrarea unor doze mai ridicate.

Monitorizarea tratamentului cu rFVIIa se face prin criterii clinice (oprirea hemoragiei), dar și pe baza testelor de laborator: timpul de protrombină, timpul parțial de tromboplastină activată, dozarea de FVIIc și tromboelastografia utilizată ca metodă de evaluare a efectului rFVIIa. TP se determină la 10 min de la administrarea rFVIIa în bolus și se scurtează cu 4-7 sec de la nivelul valorii de bază.

Durata tratamentului nu este definită, dar trebuie făcută până la constituirea cheagului hemostatic. Efectele adverse sunt rare și țîn, mai ales, de

riscul tromboembolic care este însă predominant local.

Eficacitatea administrării rFVIIa la hemofilici se încadrează în 3 tipuri de răspuns posibil:

- excelent – oprirea hemoragiei în mai puțin de 8 ore de la administrare, fără recidivă
- parțial – oprirea hemoragiei, dar cu recidivă în primele 48 de ore de la oprire
- insuficient – hemoragia nu se oprește (22).

3. Crioprecipitatul

Crioprecipitatul este preparat din PPC și conține concentrat de factor VIII, factor XIII, fibrinogen, factor von Willebrand și fibronectină. Conținutul efectiv de factor VIII este de 5–10 unități/ml. Doza este de 1 unitate per 7–10 kg, doză care crește nivelul plasmatic de fibrinogen cu 50 mg/dl, în absența unei hemoragii masive. Are un risc mai redus decât PPC de transmitere virală și, prin conținutul de fragmente de hematii poate crea reacții antigenice de tip Rh, dacă donatorul a fost pozitiv. Dacă se utilizează volume mari, există riscul de hiperfibrinogenemie.

4. Plasma proaspătă congelată

Plasma proaspătă congelată (PPC) conține între 0,7–0,9 U de factor VIII/1 ml. Administrarea de PPC în doză de 10–15 ml/kg crește nivelul factorilor plasmatici ai coagulării cu 30%. O doză de PPC de 1 ml/kg crește nivelul factorilor de coagulare cu doar 1%. Prin urmare, 4 unități de PPC, la un adult de 80 kg va produce o creștere de doar 10% a factorilor de coagulare. De multe ori se subtratează coagulopatia prin administrarea de 1–2 unități de PPC, doză care nu crește suficient nici coagularea și nici nu este cost-eficientă și, în plus, predispune pacientul la riscurile transfuzionale asociate. Nivelul de fibrinogen crește cu 1 mg/ml din plasma transfuzată. Cu toate acestea, nu reprezintă tratamentul de elecție în hemofilia A, fiind administrată numai pentru corecția factorilor de coagulare deficitari în absența concentratelor specifice (*grad de evidență 2b*) (23).

5. Desmopresina

Desmopresina (1-deamino-8-D-arginine vasopressin, DDAVP) este un hormon antidiuretic utilizat și în hemofilia de tip A (îndeosebi în formele ușoare – *recomandare grad B, nivel de evidență 2a*), dar mai ales în boala Von Willebrand (24). Crește eliberarea endotelială de factor von Willebrand, de factor VIII și de activator de plasminogen. Doza este de 0,3 μg/kg administrată în timp de 30 min. Nu se readministrează mai repede de 6 ore. Poate

apărea tahifilaxie. Administrarea i.v. trebuie făcută încet din cauza riscului de hipotensiune. Există și o formă de administrare nazală (spray). În formele severe de hemofilie A este inefficientă.

6. Analogii de lizină

Analogii de lizină – acidul aminocaproic și acidul tranexamic – inhibă fibrinoliza, procesul endogen prin care cheagul de fibrină este distrus. Ei acționează prin înlocuirea plasminogenului de către fibrină, diminuând transformarea plasminogenului în plasmină și prevenind legarea plasminei de fibrinogen sau de monomerii de fibrină. Acidul aminocaproic este utilizat în:

- profilaxia hemoragiilor în chirurgia bucomaxilofacială la hemofilici (*grad de recomandare A*) (24)
- prevenirea hemoragiilor în prostatectomia transuretrală (TURP)

Riscul teoretic al trombozelor după administrare de acid aminocaproic nu a fost demonstrat clinic. Doza de încărcare este de 10 g i.v. timp de 1 oră urmată de 1-2 g/oră în perfuzie i.v. continuă. Nu se administrează în asociere cu FEIBA (*grad de recomandare C*), dar se poate asocia cu rFVII-a (24).

Conduita intraoperatorie

Premedicația se va administra, preferabil pe cale orală. Administrarea pe cale intramusculară va fi posibilă numai în măsura în care factorul VIII este de peste 35%.

Anticolinergicele pot fi administrate i.v. înainte inducției numai dacă se consideră că sunt necesare.

Menținerea anesteziei nu prezintă particularități. Cu toate acestea, selecția drogurilor trebuie făcută ca și cum am fi în prezența unei patologii hepatice coexistente.

Intubația trebuie efectuată minimalizând trauma asociată laringoscopiei. Manevra se va realiza cu pacientul complet relaxat, de un anestezist cu o bună tehnică, utilizând canule IOT lubrefiate. Intubația naso-traheală este relativ contraindicată din cauza riscului de epistaxis.

Administrarea de sânge integral sau masă eritocitară intraoperator trebuie făcută cu prudență din cauza efectului de diluare a concentrației factorilor coagulanți. Dacă este neapărat necesar, se preferă sânge integral.

Intraoperator și postoperator se continuă monitorizarea parametrilor coagulării, administrându-se factori de coagulare încă 6-10 zile. Pe toată perioada terapiei nu se va administra HAES care are efect de diminuare a activității factorului VIII (25, 26).

Tehnicile de anestezie regională trebuie să ia în calcul riscul unei hemoragii necontrolabile și este mai prudent de a fi evitate.

Având în vedere incidența mult mai mare, la acești pacienți, a bolilor virale câpătate posttransfuzional, personalul medical va lua toate măsurile de prevenire a transmiterii accidentale a acestor boli.

Terapia durerii postoperatorii nu va include preparate care conțin aspirină sau NSAID. Se poate utiliza acetaminophen sau opioide.

Hemofilia B

Hemofilia de tip B – boala Christmas – se datorează unei anomalități a factorului IX. Este, de asemenea, dependentă de sex, apărând aproape în exclusivitate la bărbați. Incidența bolii este de 1:100.000.

Diagnostic: pacienții vin la medic pentru manifestări similare celor care au hemofilie A. Ei prezintă:

- APTT prelungit
- PT normal
- timp de sângerare normal
- concentrație scăzută de factor IX, în prezența unei activități normale a factorului VIII.

Tratament

1. Concentrat de Factor IX – primă opțiune terapeutică - (*grad de recomandare A, nivel de evidență 1b*) (24). Există 2 forme: factorul IX pur și factorul IX complex. Alături de aceste forme există și factorul IX recombinant.

Pentru hemostaza chirurgicală este necesar un nivel de activitate de 50-80%. Se administrează 0,5-0,8 unități/ml. O doză de 1 unitate/kg de factor IX crește activitatea factorului IX cu aproximativ 1%. Timpul de înjumătățire a factorului IX este de 24 de ore.

Calculul dozei de factor IX se face după formula:

$70 \text{ kg (greutatea corporală)} \times 40 (\% \text{ din nivelul dorit}) = 2800 \text{ unități de factor IX}$

Se administrează i.v. într-un ritm de max. 3 ml/min.

Perfuzarea concentratului complex protrombinic poate provoca o activare a sistemului de coagulare, existând pericolul de tromboză. Preoperator se adaugă la concentrat protrombinic doze mici de heparină care va activa antitrombina III și va reduce astfel hipercoagulabilitatea.

2. Plasmă proaspătă congelată (PPC) – nu este tratament de elecție. Se administrează numai dacă nu este disponibil factor IX, în situații de maximă urgență. Un nivel de 15–20% se obține dificil, printr-o administrare de 15–20 ml/kg PPC, adică peste 1 litru PPC la un adult, ca doză de start (24).

3. Agenții anti-fibrinolitici – se utilizează doar ca agenți adjuvanți. Dacă se utilizează concentrat complex protrombinic, agenții anti-fibrinolitici se vor evita pentru a nu crește riscul de tromboză (24).

Conduita pre și intraoperatorie se suprapune practic celei descrise la hemofilia A.

Perspective

- factorul VIII recombinant (ReFacto®) – utilizare în hemofilia A severă (sub 1% factor VIII), în situațiile în care se estimează că se va utiliza postoperator cel puțin 6 zile, factor VIII – deja începe să fie utilizat în practică (27);
- utilizarea unui virus modificat (adeno-associated virus AAV) pentru a transfera gena normală a factorului uman de coagulare IX la pacienții cu hemofilie B severă (AAV human factor IX vector). FDA nu acceptă în prezent transferul de gene în scop comercial, fiind în evaluare administrarea AAV pe cale intramusculară sau intrahepatic, în artera hepatică comună sau dreaptă (28);
- Utilizarea de Factor IX recombinant la copiii sub 6 ani, cu hemofilie de tip B, preoperator (rFIX) (29).

Protocol de conduită pre, intra și postoperatorie la bolnavul hemofilic

1. Centrul medical trebuie să aibă capacitatea:
 - De a determina nivelul factorului inhibitor înaintea unei intervenții chirurgicale
 - De a determina seriat nivelul factorilor de coagulare pre, intra și postoperator.
2. Investigații preoperatorii:
 - Profil complet al coagulării: PT, PTT
 - Evaluarea nivelului factorilor coagulării și a inhibitorilor
 - Determinarea grup sanguin, probe de compatibilitate.
3. Procedura chirurgicală se va efectua numai după corectarea defectului

de coagulare prin administrare de factor specific până la obținerea nivelului dorit.

4. Răspunsul individual la administrare de factor de coagulare trebuie documentat preoperator

- Răspuns POZITIV – atitudinea specifică în fața prezenței inhibitorilor.

- Răspuns NEGATIV:

- Imediat înaintea procedurii – obținerea unui nivel de 80-100%

- Postoperator, cel puțin 1-2 săptămâni – menținere la cel puțin 50%.

Administrare continuă este de preferat în cazul intervențiilor chirurgicale

5. Monitorizarea zilnică a coagulării și a inhibitorilor în ziua 3

6. Menținerea unui nivel postoperator adecvat al factorilor de coagulare deficitari:

- 5-7 zile după intervenții minore

- 10-14 zile după intervenții majore

- Profilaxie de 3-4 ori/săptămână, timp de 6 săptămâni pentru proceduri-
le ortopedice (1, 15).

BIBLIOGRAFIE

1. Hiller CD, Shaz BH, Zimring JC, Abshire TC. Transfusion Medicine and Hemostasis. Clinical and laboratory aspects. Elsevier 2009, p.527-536.
2. <http://www.cebm.net>. University of Oxford, Centre for Evidence Based Medicine – Levels of Evidence (March 2009).
3. Rapaport SI. Preoperative hemostatic evaluation. Which test, if any? Blood 1993; 61:229-231.
4. Mogoșeanu A. Problemele tulburărilor de hemostază. JSRATI 1997; 2:111-123.
5. Popescu D. Hematologie clinică. Ed Medicală, București, 1994.
6. Acharya SS, Coughlin A, Dimichele DM. Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. J Thromb Haemost 2004; 2:248-56.
7. Hurford WE, Bailin MT, Davison JK, et al. Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital, Lippincott Williams, 5th ed, 1998.
8. Bastounis E, Pikoulis E, Leppäneniemi A, Alexiou D, Tsigris C, Tsetis A. General surgery in haemophilic patients. Postgrad Med J 2000; 76:494-5.
9. Ingerslev J, Hvid I. Surgery in hemophilia. The general view: patient selection, timing, and preoperative assessment. Semin Hematol 2006;43:523-6.
10. Riemann R. Which studies are necessary in the hemophilic patient before surgery? What precautions are necessary? Laryngorhinotologie 2002; 81:913.
11. Samama M. Assessment of the coagulation in the perioperative setting. Refresher Course Lectures, ESA 2000, p. 79-85.
12. Chiorean M, Copotoiu S, Ghișescu I. Anestezia în raport cu afecțiunile coexistente. În Acalovschi I – Anestezie clinică, Ed Clusium, Cluj-Napoca 2001; 345-387.
13. Bombeli T, Spahn DR. Updates in perioperative coagulation. BJA 2004; 93:275-287.
14. Kelly RE, Yao FSF. Hemophilia and Coagulation Disorders. În: Yao FSF: Anesthesiology Problem-oriented patient management, Lippincott Raven 1998, p. 763-774.
15. WHO. The clinical use of blood. Blood transfusion Safety, Geneva 2007, p.109-114.
16. Stoelting RK, Dierdorf SF, McCammon RL. Anesthesia and Co-Existing Disease, 3rd ed, Churchill Livingstone 1993.
17. Giangrande PLF. Inhibitory antibodies, Blood Coagulation&Fibrinolysis 1996; 7:134-138.
18. Tjønnfjord GE. Surgery in patients with hemophilia and inhibitors: a review of the Norwegian experience with FEIBA. Semin Hematol 2006;43:518-21.
19. Filipescu D, Luchian M, Gheniu O, et al. Factorul VII activat recombinat. Date farmacologice. RRATI

- 2004; 11:11-20.
20. Giangrande PL, Wilde JT, Madan B, Ludlam CA, Tuddenham EG, Goddard NJ, Dolan G, Ingerslev J. Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII [eptacog alfa (activated); NovoSeven] in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia* 2009;15:501-8.
 21. Rusen L. Terapia cu NovoSeven a hemofiliei cu inhibitori. *RRATI* 2004; 11:33-39.
 22. Squizzato A, Ageno W. Recombinant activated factor VII as a general haemostatic agent: evidence-based efficacy and safety. *Curr Drug Saf* 2007;2:155-61.
 23. Menzebach A, Cassens U, Van Aken H. Strategies to reduce perioperative blood loss related to non-surgical bleeding. *EJA* 2003; 20:764-770.
 24. Hermans C, Altsient C, Batorova A, Chambost H, De Moerloose P, Karafoulidou A, Klamroth R, Richards M, White B, Dolan G. European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2009;15:639-58.
 25. Azamfirei L. Managementul perioperator al bolnavului cu hemofilie. În *Actualită i în anestezie, terapie intensivă i medicină de urgenă* (ed. Săndesc D), Ed. Cosmopolitan Art Timi oara, 2005, p. 126-132.
 26. Vidler V. Haemophilia. *Br J Perioper Nurs* 2004;14:110-3.
 27. Konigs C, von Hentig N. A review of current literature on second-generation, sucrose-formulated, full-length recombinant factor VIII. *Drugs Today* 2009; 45:549-61.
 28. Youjin S, Jun Y. The treatment of hemophilia A: from protein replacement to AAV-mediated gene therapy. *Biotechnol Lett* 2009; 31:321-8.
 29. Martorell M, Altsient C, Parra R. Recovery of recombinant factor IX determined in clinical practice. *Haemophilia* 2009;15:840-2.